Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Die Dosierung von Medikamenten bei Übergewichtigen

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MICHAEL STEINMANN

1984

Aus der Medizinischen Klinik E
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Die Dosierung von Medikamenten bei Übergewichtigen

Dissertation
zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

MICHAEL STEINMANN

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent:
gez.: Prof. Dr. Berger

Korreferent:
gez.: Priv.-Doz. Dr. Sonnenberg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Literaturübersicht	5
	A: Die Gruppe der Digitalisglykoside	5
	1. Digoxin	5
	a)	5
	b)	7
	B: Die Gruppe der Antibiotika	8
	1. Gentamycin	8
	a)	8
	b)	9
	2. Tobramycin	10
	3. Amikacin	10
	4. Vancomycin	12
	C: Theophyllin	14
	a)	14
	b)	15
	D: Diazepam	18
	E: Antipyrin und Diazepam	18
	a)	18
	b)	20
	F: Paracetamol	21
	a)	21
	b)	22
	G: Methoxyfluran	24
	H: Halothan	25
	I: Bromsulphthalein	26
	K: Östrogene	28
	L: Arzneimittelmetabolisierung während Gewichtsreduktion	30
	M: Fettgewebiges und muskuläres Übergewicht	32
III.	Zusammenfassung und Diskussion	33
IV.	Literaturverzeichnis	36

DIE DOSIERUNG VON MEDIKAMENTEN BEI ÜBERGEWICHTIGEN

I. EINLEITUNG

Für die Mehrzahl der heute verfügbaren Arzneimittel wird von den pharmazeutischen Firmen, die diese Arzneimittel vertreiben, eine Dosierung vorgegeben, die sich an dem Körpergewicht des Patienten orientiert. Bei den meisten Tabletten ist es sogar so, daß in der Dosierung lediglich zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden wird. Die parenteral zu verabreichenden Medikamente werden dagegen zumeist in mg/kg Körpergewicht dosiert.

Alle derartigen Dosierungsrichtlinien gehen von der Annahme aus, daß die die Metabolisierung eines Arzneimittels bestimmenden Faktoren wie Halbwertszeit, Verteilungsraum, Eliminationsrate und maximale Konzentration am Wirkungsort linear vom Körpergewicht abhängen. Zumindest wird bei diesem Vorgehen vorausgesetzt, daß eventuell entstehende Abweichungen noch innerhalb tolerabler Grenzen liegen.

Andererseits ist aber leicht einzusehen, daß sich der Körper eines extrem Übergewichtigen von dem eines Normgewichtigen erheblich unterscheidet. Dabei ist zu differenzieren zwischen Unterschieden im stofflichen Aufbau des Körpers und Unterschieden funktioneller Natur. Der Körper des Übergewichtigen enthält durchweg einen wesentlich höheren relativen Fettgewebsanteil als der des Normgewichtigen. Dieses Fettgewebe aber steht, chemisch betrachtet, in völligem Gegensatz zu den wasserhaltigen Räumen im Körper, wie dem Blutkreislauf. Während Fettgewebe lipophil ist, zeichnet sich das Blut durch Hydrophilie aus. Es läßt sich deshalb vermuten, daß applizierte Medikamente sich je nach chemischer Struktur bevorzugt in dem einen oder anderen Gewebe anreichern. Daß hier eine sture Dosierung in mg/kg Körpergewicht keine exakt voraussagbaren therapeutischen Spiegel schafft, liegt auf der Hand. Im Gegenteil: es ist bei diesem Vorgehen sogar mit gefährlichen Über- oder Unterdosierungserscheinungen zu rechnen.

Darüber hinaus kann der Körper des Übergewichtigen auch funktionelle Unterschiede zu dem des Normgewichtigen aufweisen. Ab einem bestimmten Übergewicht nimmt häufig die Fettgewebsinfiltration der Leber im Sinne einer Fettleber zu. Das führt dann unter Umständen

auch zu Funktionseinschränkungen der geschädigten Leber. Da die Leber zusammen mit der Niere die Hauptrolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielt, ist in einem solchen Fall die Entgiftung eines hepatisch zu eliminierenden Stoffes möglicherweise beeinträchtigt. Außerdem ist auch die Bindung von Medikamenten an Plasmaproteine von deren Bildung in der Leber und damit von der Leberfunktion abhängig, die bei Hepatopathien stark eingeschränkt sein kann. Doch auch die Nierenfunktion kann vom Übergewicht betroffen sein. Mit dem Übergewicht wächst nämlich auch das Blutvolumen und das Herzzeitvolumen, allerdings nicht proportional dazu, da Fettgewebe 50 % mehr extrazelluläre Flüssigkeit enthält als das übrige Körpergewebe. So kann also beim Übergewichtigen die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate durchaus alteriert sein, so daß auch das Ausmaß der renalen Elimination eines Arzneimittels verändert sein kann.

All das zeigt, daß sich der Metabolismus des Übergewichtigen in vielerlei Hinsicht von dem des Normgewichtigen unterscheidet. Diese ganzen Faktoren bleiben jedoch bei einer Dosierung strikt nach dem Körpergewicht unberücksichtigt.

Fälle, in denen ein Medikament nicht erwartungsgemäß wirkt, sind keine Seltenheit. Ebenso existieren auch hinreichend Beispiele für Überdosierungserscheinungen, wie zum Beispiel der AV-Block bei den Digitalispräparaten. Es erhebt sich daher die Frage, ob nicht bei einem Teil dieser Fälle in einer falschen Dosierung die Ursache liegt.

Um dieses Problem zu klären, bietet sich an, Übergewichtige und Normgewichtige vergleichend auf die Metabolisierung bestimmter Medikamente hin zu untersuchen. Damit ließe sich feststellen, inwieweit die oben genannten Vermutungen zutreffen. Derartige Untersuchungen sind allerdings bisher nur in äußerst geringem Ausmaße durchgeführt worden, was angesichts der großen Anzahl von Medikamenten mit häufigen und gefährlichen Überdosierungserscheinungen unverständlich ist.

Die nachfolgende Zusammenfassung der bisher durchgeführten Untersuchungen wird zeigen, ob und gegebenenfalls inwieweit diese Faktoren bis jetzt zu Recht derart vernachlässigt wurden. Es handelt sich jeweils um Versuche, die mit einem bestimmten Medikament vergleichend zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen durchgeführt wurden. Die

anschließend ermittelten Parameter gaben Auskunft über die Metabolisierung des Arzneimittels und über die Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Definition des Begriffs "normgewichtig" fiel dabei etwas unterschiedlich aus; im allgemeinen galten jedoch Personen mit mehr als 120 - 130 % des Idealgewichts als übergewichtig.

II. LITERATURÜBERSICHT

A: Die Gruppe der Digitalisglykoside

Die Digitalisglykoside sind nach wie vor erste Wahl bei der Behandlung der Herzinsuffizienz. Allerdings treten bei der Überdosierung von Digitalisglykosiden schnell gefährliche Herzrhythmusstörungen auf, da Digitalispräparate nur eine geringe therapeutische Breite besitzen. Bereits eine Verdoppelung der täglichen Erhaltungsdosis führt in 70 % der Fälle zum Auftreten toxischer Erscheinungen von Sinusbradykardien bis hin zum totalen AV-Block. Aus diesem Grund und wegen der hohen Zahl von mit Digitalispräparaten behandelten Patienten ist das Problem der richtigen Dosierung von erheblicher klinischer Bedeutung.

1. Digoxin

a) Ewy und Mitarbeiter führten eine Versuchsserie an 5 übergewichtigen Probanden im Alter zwischen 19 und 27 Jahren durch (1). Anlaß dazu gab Ewy die Tatsache, daß Digoxin einerseits nach dem Körpergewicht dosiert wird, andererseits seine Konzentration im Fettgewebe äußerst gering ist.

Die Probanden unterzogen sich einer hypokalorischen Diät und erreichten eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 51 kg. Zu Anfang und Ende der Gewichtsreduktion wurde ihnen 0,5 mg Digoxin intravenös verabreicht. Während der nächsten 5 Tage wurde regelmäßig die Blutkonzentration von Digoxin bestimmt. Weiterhin wurde auch die Kreatininclearance vor und nach der Diät bestimmt, um zu gewährleisten, daß die Nierenfunktion vor und nach der Gewichtsabnahme konstant war.

Bei allen Probanden zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Digoxinkonzentration vor und nach der Diät (Tab. 1). Sogar der Patient mit dem höchsten Gewichtsverlust (90 kg) wies fast identische Werte auf. Auch die Halbwertszeiten waren mit 58 Std. vor und 60 Std. nach Gewichtsreduktion nahezu gleich. Bezogen auf das während der Diät leicht abnehmende fettfreie Körpergewicht ergaben die gemessenen Blutkonzentrationen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 1: Blutkonzentration von Digoxin vor und nach Gewichtsreduktion in ng/ml nach Ewy et al. (1).

	D.C.		G.F.		J.B.	
	Vor	Nach	Vor	Nach	Vor	Nach
12h	0,547	0,707	0,770	0,655	0,804	0,824
1 Tag	0,388	0,572	0,540	0,500	0,676	0,864
2 Tage	0,323	0,417	0,430	0,321	0,502	0,624
3 Tage	0,245	0,282	0,290	0,285	0,378	0,545
4 Tage	0,177	0,190	0,210	0,223	0,282	0,386
5 Tage	0,099	0,136	0,150	0,195	0,225	0,314

	J.J.		F.F.	
	Vor	Nach	Vor	Nach
12h	1,070	0,749	0,600	0,683
1 Tag	0,570	0,800	-----	0,451
2 Tage	0,370	0,321	0,387	0,350
3 Tage	0,320	0,284	0,293	0,249
4 Tage	0,220	0,356	0,186	0,218
5 Tage	0,150	0,187	0,174	0,123

Diese Resultate sind sehr leicht aus der geringen Anreicherung von Digoxin im Fettgewebe erklärbar. Versuche haben gezeigt, daß Digoxin sich in viel stärkerem Maße in der Skelettmuskulatur ansammelt. Diese aber blieb während der Diät nahezu unverändert. Hier zeigt sich die Gefahr einer Dosierung von Digoxin nur nach dem Körpergewicht. Bei rein fettem Übergewicht sollte also die Dosis vom Idealgewicht abhängen, wogegen ein muskuläres Übergewicht wie bei Kraftsportlern eine höhere Dosierung rechtfertigt.

Diese Aussagen gelten aber nur für Digoxin und nicht für Digitoxin, was wegen einer fehlenden OH-Gruppe im Molekül unpolarer und somit lipophiler ist, sich also eher im Fettgewebe anreichern dürfte.

b) Die geringe therapeutische Breite von Digoxin veranlaßte Abernethy zu den folgenden Versuchen (2). Als Probanden dienten 16 Übergewichtige und 13 Normgewichtige. Alle 29 erhielten intravenös 0,75 mg Digoxin verabreicht. Während der nächsten 4 Tage wurden engmaschig Blutproben entnommen und mit Hilfe des Radioimmunoassays analysiert. Dadurch wurden dann Verteilungsraum, Halbwertszeit und Clearance bestimmt (Tab. 2).

Tab. 2: Halbwertszeit (t 1/2), Verteilungsraum (Vd) und Clearance (Cl) von Digoxin bei Übergewichtigen (ÜG) und Normgewichtigen (NG). Durchschnittswerte nach Abernethy et al. (2).

	ÜG (n = 13)	NG (n = 16)
t 1/2 (Std.)	35,6	41,2
Vd (l)	981	937
Vd/kg Realgewicht (l/kg)	10,7	14,3
Vd/kg Idealgewicht (l/kg)	16,6	13,9
Cl (ml/min)	328	278

Es zeigt sich, daß beide Gruppen eine fast völlig identische Halbwertszeit und Clearance aufweisen. Lediglich bei dem auf das Realgewicht bezogenen Verteilungsraum lagen die Übergewichtigen geringfügig niedriger. Nach Bezugnahme auf das Idealgewicht wurden allerdings auch hier annähernd gleiche Werte erreicht.

Daraus ist ersichtlich, daß zwischen dem relativen Übergewicht und dem Verteilungsraum keine Korrelation besteht. Diese Ergebnisse haben gezeigt, daß es in der Metabolisierung von Digoxin keinerlei Unterschied zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen gibt. Die früheren Untersuchungen, die nachgewiesen hatten, daß sich Digoxin vorwiegend in der Skelettmuskulatur und fast gar nicht im Fettgewebe anreichert, hatten dies vermuten lassen. Hieraus leitet sich ab, daß Digoxin nach dem Idealgewicht und nicht nach dem Realgewicht dosiert werden sollte.

B: Die Gruppe der Antibiotika

1. Gentamycin

a) Neben Nierenfunktion, Alter, Fieber und Hämatokrit spielt auch das Körpergewicht eine Rolle bei der Pharmakokinetik von Gentamycin. Wegen der chemisch polaren Struktur von Gentamycin wurde bisher angenommen, daß der Fettgewebsanteil auf seine Verteilung keinerlei Einfluß ausübt. Die folgende Versuchsserie, die von Sketris et al. durchgeführt wurde, beweist das Gegenteil (3).

Es wurden Beobachtungen an 60 Patienten vorgenommen, die aufgrund bakterieller Erkrankungen mit Gentamycin behandelt wurden. Das Körpgergewicht von 30 dieser Patienten lag im Bereich Idealgewicht $\pm$ 20 %. Die andere Hälfte wies mehr als 30 % Übergewicht auf. Alter, Größe, Idealgewicht und Nierenfunktion stimmten bei allen fast überein. Jeder erhielt eine 60-minütige Gentamycininfusion. Innerhalb von 3 Halbwertszeiten wurden 3 Blutproben entnommen. Durch Kenntnis der Eliminationsrate von Gentamycin konnte so der Verteilungsraum in Litern berechnet werden.

Bei den Übergewichtigen ergab sich ein Verteilungsraum von 13,3 l (0,15 l/kg), bei den Normgewichtigen einer von 10,0 l (0,19 l/kg). Das ideale Verteilungsvolumen wurde berechnet nach der Formel: 0,19 l/kg x Idealgewicht. Die Übergewichtigen hatten einen Überschuß von 0,05 - 0,16 l/kg, was allerdings starken Schwankungen unterworfen war.

Immerhin ist aus diesen Ergebnissen ersichtlich, daß im Fettgewebe ein Verteilungsraum von mindestens 0,05 l/kg besteht. Das ist dadurch erklärbar, daß Gentamycin sich nicht in den Fettzellen selbst, sondern in dem sie umgebenden extrazellulären Raum anreichert.

Aus der so bewiesenen Tatsache, daß bei stärker vorhandenem Fettgewebe ein höherer absoluter Verteilungsraum für Gentamycin die Folge ist, ergibt sich, daß Gentamycin bei Übergewichtigen höher dosiert werden muß. Sketris schlägt dabei folgendes Prinzip vor: Für das Idealgewicht wird die Grunddosierung veranschlagt, z.B. 2 mg/kg/die. Das Übergewicht (Fettgewebe) erhält dann zusätzlich noch 30 % dieser Grunddosierung, in diesem Fall

also 0,6 mg/kg Übergewicht/die. Voraussetzung dazu sind natürlich Untersuchungen der Nierenfunktion und anderer die Pharmakokinetik des Gentamycin beeinflussenden Faktoren.

b) Korsager et al. untersuchten ebenfalls die unterschiedliche Metabolisierung von Gentamycin im Vergleich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen (4). Auch er benutzte als wichtigsten Parameter den Verteilungsraum. Als Versuchspersonen dienten 27 Patienten im Alter von 43 bis 81 Jahren, die eine Therapie mit Gentamycin wegen bakterieller Infektionen erfuhren. 17 dieser Patienten wiesen ein Übergewicht von mehr als 50 % auf, während die übrigen normgewichtig waren.

Gentamycin wurde in einer Dosis von 1 mg/kg intravenös gegeben, wobei allerdings eine Höchstmenge von 120 mg nicht überschritten wurde. Nach 1 und 5 Stunden wurden Blutproben entnommen und auf die Konzentration des Antibiotikums untersucht. So erhielt man die Halbwertszeit. Der Verteilungsraum wurde absolut, aber auch prozentual in Bezug zum Realgewicht, außerdem im Fettgewebe und restlichen Gewebe berechnet. Bei den Normgewichtigen wurde der Anteil des Fettgewebes am Körpergewicht mit 35 % veranschlagt.

Bei den Übergewichtigen ergab sich zwar gegenüber den Normgewichtigen ein erhöhter absoluter Verteilungsraum, berechnet man ihn allerdings in % Realgewicht, ergab sich bei ihnen mit 17,7 % zu 23,2 % ein niedrigerer Wert.

Auch hier wurde also nachgewiesen, daß Gentamycin sich im Fettgewebe, wenn auch in relativ geringerem Maße als im übrigen Körper, anreichert.

Der Verteilungsraum für Fettgewebe wurde auch noch mit Kenntnis des Übergewichts, bzw. bei Annahme von 35 % Fettgewebe in den Normgewichtigen, berechnet. Hier zeigte sich, daß die Aufnahme von Gentamycin ins Fettgewebe 43,7 % der Aufnahme in den übrigen Körper beträgt.

Diese Resultate belegen, daß weder eine Dosierung nach Realgewicht noch nach Idealgewicht korrekt ist. Im ersten Fall muß mit einer Überdosierung gerechnet werden, im zweiten damit, daß wirksame Konzentrationen nicht erreicht werden. Korsager schlägt deshalb die Festsetzung eines Dosierungsgewichts nach folgender Formel vor: 0,437 x Übergewicht + Idealgewicht. Auf diese Weise wird der Verteilungsraum im Fettgewebe in angemessener Form mit in die Dosierung einbezogen.

2. Tobramycin

Auch Blouin et al. verwandten den Verteilungsraum als hauptsächlichen Parameter für ihre Versuche mit Tobramycin (5). 9 Frauen, durchschnittlich 30 Jahre alt und 100 % über dem Idealgewicht, dienten ihm als Probanden. Nieren- und Herz-Kreislauffunktion war bei allen normal.

Es wurden jeweils 120 mg Tobramycin infundiert. Die darauffolgenden Blutkontrollen dienten der Bestimmung des Verteilungsraumes. Als mittlerer Wert wurde ein Verteilungsraum von 24,5 l errechnet. Bezog man diesen auf das Idealgewicht, so ergab sich ein Wert von 0,44 l/kg. Diente das Realgewicht als Bezugsgröße, so betrug der Verteilungsraum 0,20 l/kg. Der Wert für Normgewichtige liegt bei 0,30 l/kg. Er wird bei den Übergewichtigen erreicht, indem als Grundlage das Idealgewicht + 40 - 50 % des Übergewichts herangezogen wird. Daraus gewinnt Blouin die gleichen Dosierungsrichtlinien, wie sie vorher Korsager für Gentamycin beschrieb.

3. Amikacin

Wie bei Gentamycin und Tobramycin sollte hier untersucht werden, inwieweit Übergewicht den Verteilungsraum und damit die Dosierung von Amikacin beeinflußt. Bauer et al. wählten dazu 7 Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 266 % des Idealgewichtes aus (6). Keiner der Patienten hatte kürzlich eine Antibiotikatherapie erfahren oder litt, abgesehen von dem extremen Übergewicht, an schweren Erkrankungen. Blutwerte und renale Clearance waren normal. Es wurde eine einmalige Dosis von 1250 mg Amikacinsulfat intravenös verabreicht. Während der nächsten 8 Stunden wurde in kurzen Zeitabständen das arterielle Blut der Probanden untersucht. Aus der Kurve Konzentration gegen Zeit und der Clearance wurde der Verteilungsraum errechnet (Tab. 3).

Tab. 3: Absolute und relative Verteilungsräume von Amikacin sowie Korrekturfaktoren zur Erreichung der Normwerte nach Bauer et al. (6).

Pat. Nr.	Verteilungsraum (l)	Verteilungsraum (l/kg Idealgew)	Verteilungsraum (l/kg Realgew.)	Korr.-fakt.
1	38,4	0,47	0,18	0,49
2	27,6	0,33	0,15	0,21
3	17,3	0,33	0,16	0,25
4	26,3	0,45	0,16	0,41
5	25,4	0,51	0,19	0,59
6	20,4	0,31	0,13	0,14
7	36,5	0,56	0,19	0,57
$\bar{m}$	27,4	0,42	0,17	0,38
s	7,7	0,10	0,02	0,18

Der Verteilungsraum in l/kg Idealgewicht betrug durchschnittlich das 1,6-fache des Normwerts von 0,26 l/kg. Dagegen erreichte der Verteilungsraum in l/kg Realgewicht im Schnitt nur 65 % des Vergleichswerts bei Normgewichtigen, der mit 0,26 l/kg angegeben wurde. Aus diesen Daten ließ sich der Korrekturfaktor ermitteln, mit dem das Übergewicht multipliziert werden muß. Wird das daraus resultierende Gewicht zum Idealgewicht addiert, erhält man den Wert, der einem Verteilungsraum von 0,26 l/kg entspricht. Dieser Korrekturfaktor beträgt 0,38. Hingegen lagen die Halbwertszeiten der Probanden für Amikacin dicht am Normwert, der 2,1 Stunden beträgt.

Obwohl Amikacin ein polarer Stoff ist und Fettgewebe nur 2 % Wasser enthält, geht das Übergewicht also doch erheblich mit in die Dosierungsrichtlinien ein. Dafür existieren mehrere Gründe. Zum einen besitzt Fettgewebe rund 50 % mehr extrazelluläre Flüssigkeit als das übrige Gewebe. Hier reichert sich Amikacin an. Außerdem haben Übergewichtige ein erhöhtes Blutvolumen. Alexander wies

nach, daß sich bei 100 kg Übergewicht das Blutvolumen verdoppelt (7).

Diese Versuche haben gezeigt, daß bei der Initialdosis von Amikacin zum Idealgewicht noch 38 % des Übergewichts addiert werden sollten, um den idealen Verteilungsraum von 0,26 l/kg zu erzielen. Inwieweit diese Werte auch noch für eine Aufrechterhaltungsdosis gültig sind, konnte allerdings in diesem Versuch mit einmaliger Arzneimittelgabe nicht gezeigt werden.

4. Vancomycin

Das Antibiotikum Vancomycin besitzt nur ein sehr enges Wirkungsspektrum und wird hauptsächlich gegen penicillinaseerzeugende Bakterien eingesetzt. Seine Verwendung wurde wegen seiner Oto- und Nephrotoxizität in letzter Zeit eingeschränkt. Diese Nebenwirkungen treten bei Serumkonzentrationen ab ca. 80 µg/ml auf. Moellering et al. halten eine Serumkonzentration von 15 µg/ml für geeignet, ein Maximum an bakterizider Wirkung zu erzielen (8). Dazu entwickelten sie ein Dosisnomogramm, das eine Dosierung nach Kreatininclearance und Körpergewicht des Patienten empfiehlt.

Es wurde jedoch gezeigt, daß eine derartige Dosisberechnung bei anderen Antibiotika nicht korrekt ist und so bei übergewichtigen Patienten Überdosierungen die Folge sein können. Der Frage, ob dies auch für Vancomycin zutrifft, gingen Blouin et al. nach (9). Als Probanden dienten ihm hierzu 4 Normgewichtige mit einem Gewicht von höchstens 115 % Idealgewicht und 6 Übergewichtige mit mindestens 90 % Übergewicht, die alle eine normale Nierenfunktion aufwiesen.

Jeder erhielt über eine Infusion 1 g Vancomycin verabreicht. Während der nächsten 24 Stunden wurden mehrere arterielle Blutproben entnommen und untersucht. Dabei wurden Serumkonzentration, Halbwertszeit, Verteilungsraum und Clearance von Vancomycin bestimmt.

Die Halbwertszeit war bei den Normgewichtigen mit 4,8 Std. um 50 % höher als bei den Übergewichtigen. Diese wiesen einen Verteilungsraum von 0,26 l/kg Realgewicht bzw. 0,68 l/kg Idealgewicht gegenüber 0,39 l/kg bei den Normgewichtigen auf. Eine annähernde Gleichheit zwischen Normgewichtigen und auf das Realgewicht der Übergewichtigen bezogenen Werte ergab sich auch bei der Clearance (Tab. 4).

Tab. 4: Absolute und relative Clearancewerte (Cl) für Vancomycin nach Blouin et al. (9).

	Cl(ml/min)	Cl(ml/min/kg Realgew.)	Cl(ml/min/kg Idealg)
Übergew.			
1	181,9	1,081	3,220
2	254,2	1,229	3,276
3	266,3	1,176	3,432
4	91,3	0,820	1,841
5	169,2	1,266	2,488
6	162,1	1,097	3,123
$\bar{m}$	187,5	1,112	2,897
s	64,7	0,160	0,611
Normgew.			
1	83,6	1,186	
2	70,1	1,064	
3	74,0	1,018	
4	95,4	1,071	
$\bar{m}$	80,78	1,085	
s	11,28	0,071	

Bei Bezug auf das Realgewicht stehen den 1,11 ml/min/kg der Übergewichtigen 1,08 ml/min/kg bei den Normgewichtigen gegenüber. Dagegen betrug die Clearance der Übergewichtigen, bezogen auf das Idealgewicht, 2,90 ml/min/kg. Absolut ergab sich also bei den Übergewichtigen eine höhere Clearance als bei den Normgewichtigen, was die verkürzte Halbwertszeit bedingt.

Insgesamt kann gesagt werden, daß Vancomycin im Gegensatz zu den anderen untersuchten Antibiotika auch bei den Übergewichtigen nach dem Realgewicht dosiert werden sollte. Wegen der verkürzten Halbwertszeit und um toxische Initialkonzentrationen zu vermeiden, sollte die Applikation des Arzneimittels bei ihnen allerdings

häufiger in kleineren Mengen erfolgen. Die Richtigkeit dieser Resultate wird zusätzlich noch belegt durch Messungen an je einem der Übergewichtigen und Normgewichtigen, die beide mehrmals alle 6 Stunden 500 mg Vancomycin erhielten. Die dabei erzielten Serumkonzentrationen im steady state betrugen für den Normgewichtigen 16,6 µg/ml, für den Übergewichtigen jedoch nur 7,6 µg/ml. Auch das verdeutlicht nochmals, daß Übergewichtige zur Erreichung des effektiven Wirkungsspiegels einer höheren Vancomycindosis bedürfen.

C. Theophyllin

Euphyllin, das als hauptsächlichen Bestandteil Theophyllin enthält, wird zur Bronchodilatation im Asthma bronchiale verwendet. Da Theophyllin auch eine beta-sympathomimetische Wirkung besitzt, kann eine Überdosierung zu kardialen Nebenwirkungen führen. Aus diesem Grund besitzt Theophyllin nur eine enge Dosierungsbreite.

a) Um eine Aufrechterhaltungsdosis für Theophyllin festsetzen zu können, muß neben anderen diese beeinflussenden Faktoren wie Herzinfarkt, Leberkrankheiten, Lungenödem, Alter und Rauchen vor allem die Clearance bekannt sein. Diese wird bekanntlich auf das Körpergewicht bezogen. Der Frage, ob dazu besser das Idealgewicht oder das Realgewicht herangezogen wird, gingen Blouin et al. in den nachfolgend beschriebenen Versuchen nach (10).

Sie untersuchten dabei 12 Übergewichtige im Alter von 30 bis 65 Jahren mit einem Gewicht zwischen 90 und 185 kg. Die Probanden erhielten eine kontinuierliche Theophyllininfusion. Die Clearance wurde aus gegebener Dosis in mg/h und Serumspiegel im steady state berechnet (Tab. 5). Steady state galt als erreicht bei weniger als 10 % Serumspiegelabweichungen nach 2 Messungen mit mindestens 24 Stunden Abstand.

Tab. 5: Relative Theophyllinclearance (Cl) nach Blouin et al. (10).

Pat. Nr.	Cl (ml/min/kg Idealgewicht)	Cl (ml/min/kg Realgew.)
1	98,1	36,1
2	71,1	33,2
3	66,4	35,4
4	65,0	37,1
5	55,9	35,4
6	42,3	29,1
7	57,9	39,0
8	42,2	18,6
9	43,7	18,6
10	57,7	39,3
11	60,0	19,1
12	45,0	22,5
$\bar{m}$	58,8	29,5
s	15,9	7,8

Durchschnittlich ergab sich also eine Clearance von 30 ml/min/kg Realgewicht bzw. 59 ml/min/kg Idealgewicht. Die Korrelation zwischen Clearance und Realgewicht betrug r = 0,900, während sie zwischen Clearance und Idealgewicht nur 0,069 war.

Die Clearance war also weit mehr vom wirklichen als vom idealen Körpergewicht abhängig, obwohl die Clearance von 59 ml/min/kg Idealgewicht näher an der der Normgewichtigen lag. Trotzdem sollte zur Berechnung der Erhaltungsdosis das Realgewicht wegen der höheren Korrelation zur Clearance herangezogen werden, da hier die Irrtumswahrscheinlichkeit wesentlich geringer ist. Gerade bei Theophyllin ist dieser Faktor wegen der engen therapeutischen Breite von erheblicher Bedeutung.

b) Auch Gal et al. fühlten sich durch die Schwierigkeiten bei der Dosierung von Theophyllin dazu veranlaßt, dessen Metabolisierung zu untersuchen (11). Sie erforschten Kriterien zur Errechnung sowohl von

Aufbau- als auch Erhaltungsdosis. Da Theophyllin zu 90 % in der Leber abgebaut wird und die Leberdurchblutung bei Übergewichtigen geringförmig erhöht sein kann, erschien Gal bei ihnen eine schnellere Metabolisierung des Medikaments als möglich.

Untersucht wurden 14 Übergewichtige im Alter von 23 bis 58 Jahren. Gal verglich die an ihnen ermittelten Werte mit einer Studie über 57 Normgewichtige, die die Metropolitan Life Insurance Company bereits vorher durchgeführt hatte. Den Versuchspersonen wurde 3 - 5 mg Theophyllin/kg Idealgewicht oral verabreicht. Danach wurde 12 bis 16 Stunden lang seine Konzentration in Serum und Sputum regelmäßig mit Hilfe der Chromatographie bestimmt, woraus sich Halbwertszeit, Clearance und Verteilungsraum ergaben (Tab. 6).

Tab. 6: Verteilungsraum (Vd), Clearance (Cl) und Halbwertszeit (t 1/2) von Theophyllin nach Gal et al. (11).

	Vd (l/kg)		Cl (ml/kg/h)		
Pat.	real	ideal	real	ideal	t 1/2 (h)
C.P.	0,401	0,634	24,4	38,5	11,4
E.W.	0,510	1,014	44,2	87,9	8,0
T.K.	0,388	0,576	43,0	63,8	6,3
K.V.	0,359	0,759	43,8	97,2	5,7
L.M.	0,417	1,116	27,7	74,2	10,4
J.C.	0,370	0,813	31,6	69,3	8,1
A.F.	0,453	1,083	36,6	87,5	8,6
J.B.	0,325	0,532	27,0	44,2	8,3
K.A.	0,267	0,674	14,9	37,6	12,4
V.K.	0,497	0,751	57,5	87,0	6,0
C.U.	0,370	0,752	27,0	45,1	9,5
H.J.	0,325	0,539	28,5	47,3	7,9
J.S.	0,320	0,691	22,6	46,0	9,8
S.S.	0,352	0,829	30,5	71,9	8,0
$\bar{m}$	0,382	0,771	32,8	64,1	8,6
s	0,069	0,189	11,1	20,8	2,0

Sowohl die Normgewichtigen als auch die Übergewichtigen erreichten die maximale Serum- bzw. Sputumkonzentration sehr rasch. Die Elimination dauerte bei den Übergewichtigen jedoch bis zu 40 % länger. Außerdem ergab sich bei ihnen ein linearer Zusammenhang zwischen Realgewicht und Verteilungsraum. Der Verteilungsraum bezogen auf das Idealgewicht wich bei ihnen viel weiter von dem für Normgewichtige ermittelten ab als der auf das Realgewicht bezogene. Bei der Clearance hingegen war es umgekehrt. Hier ähnelte die auf das Idealgewicht bezogene Clearance der für Normgewichtige ermittelten stark, während die auf das Realgewicht bezogene nur halb so groß ist. Die Halbwertszeit der Übergewichtigen lag ca. 40 % über der der Normgewichtigen.

Insgesamt läßt sich also sagen, daß bei Übergewicht die Clearance von Theophyllin unverändert, der Verteilungsraum vergrößert und die Halbwertszeit verlängert ist. Der vergrößerte Verteilungsraum ist dadurch erklärlich, daß die Affinität von Theophyllin zu Wasser nur geringfügig größer ist als die zum Fettgewebe. Deshalb sollte zur Ermittlung der Aufbaudosis das Realgewicht herangezogen werden im Gegensatz zu Arzneimitteln, die sich nicht ins Fettgewebe verteilen. Da die Erhaltungsdosis von der Clearance abhängt, sollte hierfür das Idealgewicht herangezogen werden. Die bei den Übergewichtigen geringförmig erhöhte Leberdurchblutung hat also keinen Einfluß auf den Theophyllinabbau. Aus der bei Übergewichtigen verlängerten Halbwertszeit schließt Gal, daß bei ihnen Theophyllin weniger oft appliziert werden muß. Nach diesen Richtlinien stellt er folgendes Therapieschema auf: Aufbaudosis 5,6 mg/kg Realgewicht; Aufrechterhaltungsdosis 0,9 mg/kg Idealgewicht/Std.

Die zu erreichende Plasmakonzentration betrug 10 mg/l. Wurde bei der Aufbaudosis das Idealgewicht als Grundlage genommen, erreichten 11 der 14 Probanden den therapeutischen Bereich nicht, bei Verwendung des Realgewichts jedoch alle. Umgekehrt lagen 9 der 14 Probanden im toxischen Bereich, wenn das Realgewicht zur Berechnung der Erhaltungsdosis herangezogen wurde, während das mit dem Idealgewicht nur bei einer Person der Fall war (toxischer Bereich ab Plasmakonzentrationen über 25 mg/l). Gal fordert also, zur Berechnung der Aufbaudosis das Realgewicht und zur Ermittlung der Aufrechterhaltungsdosis das Idealgewicht zu benutzen. Hier unterscheidet sich Gals Studie von den Ergebnissen Blouins.

D: Diazepam

Diazepam ist der Wirkstoff des Valium^{R}, einem der am häufigsten verabreichten Tranquillantien. Abernethy et al. untersuchten die Pharmakokinetik von Diazepam im Vergleich zwischen 14 Normgewichtigen und 14 Übergewichtigen mit durchschnittlich 62 % Übergewicht (12).

Alle erhielten eine einmalige Dosis von 0,10 - 0,15 mg/kg Diazepam verabreicht. Während der folgenden 10 Tage wurden Plasmaproben untersucht.

Mit 66,2 gegenüber 40,4 Stunden war die Halbwertszeit bei den Übergewichtigen erheblich erhöht. Der Verteilungsraum war bei ihnen ebenfalls wesentlich größer (279 l gegenüber 92 l). Auch bei Bezug auf das Realgewicht war der Verteilungsraum mit 2,88 l/kg größer als bei Normgewichtigen mit 1,56 l/kg.

Dies zeigt, daß die Affinität von Diazepam zu Fettgewebe viel größer ist als zum übrigen Körper. Die metabolische Clearance war bei beiden Gruppen gleich. Daraus kann gefolgert werden, daß die verlängerte Halbwertszeit bei den Übergewichtigen auf die Anreicherung im Fettgewebe zurückzuführen ist. Der Übergewichtige ist also bei der Behandlung mit Diazepam gleich zwei Risiken ausgesetzt; zum einen muß eine wesentlich höhere Dosis angesetzt werden, um überhaupt therapeutische Spiegel zu erzielen, andererseits besteht wegen der verlängerten Halbwertszeit die Gefahr der Kumulation. Gerade bei Übergewichtigen kann die richtige Dosierung von Diazepam also große Schwierigkeiten bereiten.

E: Antipyrin und Diazepam

a) Um zu belegen, daß unterschiedliche chemische Struktur (Antipyrin ist hydrophil, Diazepam ist lipophil) Unterschiede in den Metabolisierungsparametern bedingt, führten Abernethy et al. die nachfolgend beschriebenen Experimente gleichzeitig mit zwei Medikamenten durch (13). Die Gruppe, die Antipyrin erhielt, und zwar 20 mg/kg bis höchstens 2 g, wurde aufgeteilt in 25 Normgewichtige und 23 Übergewichtige. 17 Normgewichtige und 17 Übergewichtige bekamen jeweils 7,5 - 15 mg Diazepam appliziert. Blutuntersuchungen auf Antipyrin wurden in mehreren Abständen bis einen Tag nach Medikamentengabe durchgeführt, Untersuchungen auf Diazepam ebenfalls, aber noch zusätzlich alle 1 - 2 Tage während der folgenden 2 - 3 Wochen wegen der vermuteten Kumulation im Fettgewebe. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 und Tab. 8 aufgeführt.

Tab. 7: Mittelwerte von Halbwertszeiten (t 1/2), Verteilungsraum (Vd) und Clearance (Cl) von Antipyrin nach Abernethy et al. (13).

	Übergew. (n = 23)	Normgew. (n = 25)
t 1/2 (h)	15,0	10,7
Vd (l)	44,9	39,7
Vd/kg Realgewicht (l/kg)	0,46	0,63
Vd/kg Idealgewicht (l/kg)	0,72	0,62
Cl (ml/min)	38,0	47,6
Cl/kg Realgewicht (ml/min/kg)	0,41	0,76

Tab. 8: Mittelwerte von Halbwertszeit (t 1/2), Verteilungsraum (Vd) und Clearance (Cl) von Diazepam nach Abernethy et al. (13).

	Übergew. (n = 17)	Normgew. (n = 17)
t 1/2 (h)	95,0	40,0
Vd (l)	291,9	90,7
Vd/kg Realgewicht (l/kg)	2,81	1,53
Vd/kg Idealgewicht (l/kg)	4,81	1,46
Cl (ml/min)	38,1	27,3
Cl/kg Realgewicht (ml/min/kg)	0,41	0,47

Bei Antipyrin ist zu sehen, daß der Verteilungsraum für die Übergewichtigen nur geringfügig höher ist als für die Normgewichtigen, was bedeutet, daß Antipyrin sich so gut wie gar nicht im Fettgewebe anreichert. Besonders gut ist das bei dem auf das Realgewicht bezogenen Verteilungsraum zu erkennen. Die bei den Übergewichtigen verlängerte Halbwertszeit läßt sich durch die etwas geringere Clearance erklären, was eventuell auf eine durch fettige Infiltration funktionseingeschränkte Leber zurückzuführen ist (Antipyrin wird hepatisch eliminiert). Die Ergebnisse

lassen sich so interpretieren, daß Antipyrin nach dem Idealgewicht dosiert werden sollte, da es sich kaum im Fettgewebe anreichert.

Anders ist es hingegen beim Diazepam. Hier wiesen die Übergewichtigen stark erhöhte Werte für Halbwertszeit, Verteilungsraum, Verteilungsraum/kg Realgewicht und Verteilungsraum/kg Idealgewicht auf, was auf eine starke Anreicherung im Fettgewebe schließen läßt. Hier muß also bei Übergewicht, um therapeutisch wirksame Spiegel zu erreichen, die Dosis stark erhöht werden. Auf die dabei entstehende Gefahr der Kumulation wurde bereits hingewiesen. Die Erhöhungen von Halbwertszeiten und Verteilungsraum waren übrigens besonders frappant bei Frauen, da diese ja im Vergleich zu Männern prozentual über mehr Fettgewebe verfügen.

b) 21 Normgewichtige und 17 Übergewichtige mit einem durchschnittlichen Übergewicht von 50 % waren die Probanden in einer weiteren Versuchsserie, die ebenfalls von Abernethy et al. durchgeführt wurde (14). Alle bekamen eine einmalige Dosis von 20 mg/kg Antipyrin intravenös verabreicht. Durch Untersuchungen der während der nächsten 24 Stunden entnommenen Plasmaproben konnten Halbwertszeiten und Verteilungsräume bestimmt werden.

Mit 15,3 gegenüber 10,9 Stunden wiesen die Übergewichtigen eine verlängerte Halbwertszeit auf. Der Verteilungsraum war bei den Übergewichtigen etwas größer (46,8 l gegenüber 40,8 l). In Bezug auf das Realgewicht war er allerdings kleiner (0,44 l/kg gegenüber 0,63 l/kg). Umgekehrt war es jedoch nach Bezugnahme auf das Idealgewicht (0,74 l/kg gegenüber 0,62 l/kg). Die auf das Realgewicht bezogene Clearance war bei den Übergewichtigen geringer (0,39 ml/min/kg gegenüber 0,74 ml/min/kg). Bezogen auf das Idealgewicht war sie allerdings fast gleich (0,63 ml/min/kg gegenüber 0,71 ml/min/kg).

Die Tatsache, daß Antipyrin sich nicht wesentlich im Fettgewebe anreichert, bedingt die nach Bezugnahme auf das Realgewicht erniedrigten Werte. Aus diesem Grunde sollte sich die Dosierung von Antipyrin nach dem Idealgewicht richten, um Überdosierungen zu vermeiden. Im übrigen sind diese Resultate nahezu identisch mit den zuvor beschriebenen.

F: Paracetamol

Paracetamol ist ein dem Phenacetin verwandtes Analgetikum und Antipyretikum. Gerade bei solchen Medikamenten hat der Arzt nicht immer Einfluß auf die schließlich vom Patienten eingenommene Dosis, da besonders Analgetika vom Patienten oft willkürlich höher dosiert werden. Daher ist es von Bedeutung zu wissen, wie Paracetamol vom Übergewichtigen metabolisiert wird und ob Adipöse für eine Überdosierung prädisponiert sind.

a) Entsprechende Versuche wurden von Lee et al. durchgeführt, um herauszufinden, ob Paracetamol bei Normgewichtigen und bei Übergewichtigen mit mehr als 120 % des Idealgewichts unterschiedlich dosiert werden muß (15). Die normale Dosis beträgt ca. 10 mg/kg/4 h), was einer Tagesdosis von ungefähr 4 g entspricht. Toxische Effekte wie Erregungszustände, Delirien bis hin zum Koma werden bei Gabe von mehr als 140 mg/kg auf einmal beobachtet. Übergewichtige nehmen oft eigenmächtig das Mehrfache der verordneten Dosis ein. Inwieweit das gerechtfertigt ist, sollte diese Untersuchung zeigen.

Einmal wurde zwischen Normgewichtigen und Übergewichtigen verglichen. Zum anderen wurden die Übergewichtigen nach einer Gewichtsreduktion um 8 - 30 kg ≙ 5 - 20 % des initialen Übergewichts nochmals kontrolliert. Als Parameter dienten dabei Plasmahalbwertszeit, maximale Wirkstoffkonzentration, Anstiegsdauer bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration sowie Fläche unter der Kurve Konzentration gegen Zeit. Gegeben wurden 650 mg Paracetamol oral. Die während der nächsten 12 Stunden gewonnenen Blutproben wurden durch chromatographische Wirkstoffbestimmung analysiert. Nach einer dreimonatigen Diät mit 8 - 30 kg Gewichtsverlust wurde der Versuch bei den Übergewichtigen wiederholt.

Die Ergebnisse der Übergewichtigen vor und nach der Diät wiesen zwar Unterschiede auf, die allerdings nicht systematischer Natur waren und somit keinerlei unterschiedliche Dosierung rechtfertigen. Die Resultate im Vergleich zwischen Normgewichtigen und Übergewichtigen sind in Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: Mittelwerte von Halbwertszeit (t 1/2), Anstiegsdauer bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration (tC_{max}), maximale Wirkstoffkonzentration (C_{max}) sowie Fläche unter der Kurve Konzentration gegen Zeit (FKZ) von Paracetamol nach Lee et al. (15).

	Übergewichtige	Normgewichtige
t 1/2 (h)	2,5	2,6
tC_{max} (h)	0,84	0,51
C_{max} (µg/ml)	6,4	10,8
FKZ/kg Realgewicht (µg/ml x h/kg)	0,13	0,38
FKZ/kg Idealgewicht (µg/ml x h/kg)	0,23	

Im Vergleich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen zeigte sich bei beiden Gruppen eine fast identische Halbwertszeit. Bei den Übergewichtigen dauerte es fast eine halbe Stunde länger, bis die maximale Wirkstoffkonzentration erreicht war, außerdem war diese um ca. 4 µg/ml geringer. Die Fläche unter der Konzentration/Zeit-Kurve, also die insgesamt wirksame Arzneimittelmenge, war bei den Übergewichtigen, bezogen auf das Realgewicht, bedeutend niedriger als bei den Normgewichtigen. Nach Bezugnahme auf das Idealgewicht verringerte sich dieser Unterschied allerdings erheblich.

Obwohl also bei den Übergewichtigen die maximale Wirkstoffkonzentration niedriger ist und außerdem auch noch später erreicht wird, ist die insgesamt wirksame Arzneimittelmenge bei beiden Gruppen nahezu gleich. Deshalb ist es wegen der Gefahr toxischer Nebenwirkungen abzulehnen, Paracetamol bei Übergewichtigen höher zu dosieren.

b) Eine weitere Versuchsserie wurde von Abernethy et al. wegen des gelegentlich bei Paracetamolverabreichung beobachteten Auftretens hepatotoxischer Erscheinungen durchgeführt (16). Verglichen wurden 21 Normgewichtige und 21 Übergewichtige, wobei letztere ein Gewicht von mindestens 133 % des Idealgewichtes aufwiesen. Die übrigen Körperfunktionen waren bei allen normal.

Alle 42 Probanden erhielten eine einmalige Infusion von 650 mg Paracetamol. Blutproben wurden bis 12 Stunden nach Verabreichung des Medikaments entnommen. Die Plasmakonzentration bei Nullzeit wurde regressiv extrapoliert. Die Resultate sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10: Halbwertszeit (t 1/2), Verteilungsraum (Vd) und Clearance (Cl) von Paracetamol. Mittelwerte. Aufteilung in männliche (m) und weibliche (w) Probanden nach Abernethy et al. (16).

	m.Überg.	w.Überg.	m.Normg.	w.Normg.	
t 1/2 (h)	2,55	2,32	2,76	2,66	
Vd (l)	108,5	61,4	77,0	51,6	
Vd/kg Realgew. (l/kg)	0,81	0,71	1,09	0,95	
Vd/kg Idealgew. (l/kg)	1,49	1,10	1,02	0,93	
Cl (ml/min)	484	312	323	227	
Cl/kg Realg. (ml/min/kg)	3,74	3,59	4,55	4,16	

Der Verteilungsraum war also bei den Übergewichtigen größer als bei den Normgewichtigen, besonders wenn man ihn auf das Idealgewicht bezog. Lediglich nach Bezugnahme auf das Realgewicht war er bei ihnen geringer. Daraus läßt sich interpretieren, daß Paracetamol sich auch im Fettgewebe anreichert, wenn auch nur 0,31 - 0,44 mal so stark wie im übrigen Gewebe.

Die metabolische Clearance stieg parallel zum steigenden Körpergewicht. Paracetamol wird auf zwei verschiedenen Wegen metabolisiert. Der größte Teil wird in der Leber glucuronisiert und sulfuriert; ein kleiner Anteil jedoch unterliegt oxidativer Metabolisierung. Nur bei dieser Oxidation entstehen die hepatotoxischen Zwischenprodukte. Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß die bei Übergewichtigen größere Clearance auf einen verstärkten Abbau auf diesem Wege zurückzuführen ist. Dazu müßte die Oxidation wegen ihres geringen Anteils am Gesamtabbau von Paracetamol exzessiv ansteigen, was aber unglaubhaft ist, da keine Hinweise darauf bestehen, daß bei Übergewichtigen häufiger hepa-

totoxische Erscheinungen auftreten. Überdies zeigt sich bei anderen Medikamenten, die auf dem Wege der Oxidation abgebaut werden (Antipyrin, Diazepam), keine unterschiedliche Clearance im Vergleich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen. Deshalb sieht Abernethy die empfohlenen Dosierungen, die nach dem Realgewicht berechnet werden, auch für Übergewichtige als ungefährlich an. Die höhere Clearance bei den Übergewichtigen erklärt er mit einer größeren Leber, stärkerer Leberdurchblutung sowie größerer Herzleistung.

G: Methoxyfluran

Samuelson et al. untersuchten die Auswirkungen einer Anästhesie mit N_2O und einer mit Methoxyfluran im Vergleich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen (17). Da hier nur der Vergleich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen von Interesse ist, werden die Ergebnisse mit N_2O übergangen.

Es wurden 5 Normgewichtige und 7 Übergewichtige mit Methoxyfluran narkotisiert. Alle hatten normale Leber-, Nieren- und Kreislauffunktionen. Das durchschnittliche Gewicht der Normgewichtigen betrug 113 % des Idealgewichts, das der Übergewichtigen 141 % des Idealgewichts. Nach der Prämedikation mit Pentobarbital und Atropin wurde Methoxyfluran gegeben, danach Succinylcholin mit anschließender Intubation. Während der Operation wurde nach Bedarf Curare verabreicht. Über den Untersuchungszeitraum von 1 Tag vor bis 5 Tage nach der Operation wurde täglich Blut auf folgende Parameter untersucht: Serum- und Urinelektrolyte, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Osmolalität, Blutbild, anorganische Fluoride und organische Fluoride (die aus der Differenz zwischen Gesamtfluoriden und anorganischen berechnet wurden).

Der Haupteffekt von Methoxyfluran war eine erniedrigte Harnsäureclearance, die bei den Normgewichtigen bis 1 Tag und bei den Übergewichtigen bis 3 Tage nach der Operation anhielt. Obwohl der mittlere Spiegel der anorganischen und organischen Fluoride in beiden Gruppen annähernd gleich war, zeigte sich bei den Übergewichtigen eine erheblich höhere Standardabweichung bei organischen Fluoriden. Im Vergleich zu den Normgewichtigen wiesen die Übergewichtigen einen

schnelleren Anstieg und eine länger andauernde Hoch-Niveau-Zeit der anorganischen Fluoride auf, was auf die hohe Lipophilie von Methoxyfluran zurückzuführen ist. Außerdem war die Hoch-Niveau-Zeit bei denjenigen Übergewichtigen besonders lang, die auch hohe Spiegel von organischem Fluorid zeigten. Das könnte darauf hinweisen, daß das organische Fluorid als Pool für anorganisches fungieren kann. Die erhebliche Standardabweichung bei den Spiegeln der organischen Fluoride könnte auf eine veränderte Funktionskapazität der fettinfiltrierten Leber hindeuten. Die kurzzeitig erniedrigte Harnsäureclearance nach Narkose mit Methoxyfluran könnte das Indiz für eine Nephrotoxizität dieses Medikaments sein. Da die Störungen bei den Übergewichtigen länger andauern, ist vor allem bei ihnen die Narkose mit Methoxyfluran mit Vorsicht zu genießen.

H: Halothan

In einer Versuchsserie von Bentley et al. dienten 17 Übergewichtige und 8 Normgewichtige Bentley als Probanden (18). Alle mußten sich einer Operation in Vollnarkose unterziehen und erhielten während dieser 0,9 - 3 % Halothan in der Einatemluft. Da Halothan nicht länger als 2 Stunden gegeben werden soll, wurde danach gegebenenfalls auf Fentanyl umgesetzt. Zu Beginn der Narkose sowie 1, 2, 3, 4, 24, 48, 72 Stunden und zuletzt 1 - 2 Wochen danach wurden Blutproben auf Metaboliten des Halothan untersucht. Als Produkt des reduktiven Stoffabbaus wurde der Serumspiegel der Fluoride gemessen, die Trifluoressigsäure gab Anhalt über das Ausmaß der oxidativen Verstoffwechselung, und die Bromide waren der Parameter der gesamten abgebauten Halothanmenge (Tab. 11). Diese Metaboliten waren auch insofern von Interesse, als durch Fluoride im Tierversuch bei hohen Spiegeln Leberschädigungen nachweisbar waren und Bromide einen stark sedierenden Effekt haben, so daß ein Anstieg dieser Metaboliten toxisch für den Menschen sein könnte.

Tab. 11: Mittelwerte der gemessenen Serumkonzentrationen der Metaboliten des Halothan nach Bentley et al. (18).

	Übergewichtige	Normgewichtige
Fluoride (µM)	3,2	1,9
Bromide (µM)	1311	787
Trifluoressigsäure (µM)	613	501

Es zeigt sich, daß die anorganischen Fluoride bei den Übergewichtigen signifikant höher lagen als bei den Normgewichtigen. Die Bromide und die Trifluoressigsäure hingegen stieg bei beiden Gruppen ungefähr gleich stark an, nur daß die Übergewichtigen nach 48 und 72 Stunden noch höhere Werte aufwiesen. Während die mittlere Höchstkonzentration von Trifluoressigsäure beim einzelnen Patienten für Übergewichtige und Normgewichtige keine wesentlichen Unterschiede aufwies, waren die maximalen Bromidspiegel bei den Übergewichtigen fast doppelt so hoch wie bei den Normgewichtigen.

Der Autor vertritt die Meinung, daß die bei den Übergewichtigen erhöhten Bromid- und Fluoridspiegel auf einen verstärkten reduktiven Abbau zurückzuführen sind. Der reduktive Abbau in der Leber wird begünstigt durch hypoxisches hepatisches Gewebe. Da aber die Sauerstoffaufnahme bei den Übergewichtigen durch fettige Infiltration erschwert sein kann, würde dies eine verstärkte Bildung von Fluoridionen erklären. Diese würden dann durch ihre Hepatotoxizität eine weitere Leberschädigung bewirken können. Als Unterstützung für diese Theorie führt Bentley an, daß in einer Studie über postoperative Gelbsucht nach Halothannarkose herausgefunden wurde, daß 38 % der Erkrankten stark übergewichtig waren. Es muß allerdings eingeräumt werden, daß in dieser Studie auch bewiesen wurde, daß die Steigerung des reduktiven Halothanabbaus allein keine klinisch evidente Leberschädigung hervorruft. Die nach Halothannarkose bei den Übergewichtigen erhöhten Bromidspiegel führt der Autor auf einen erhöhten Verteilungsraum zurück, der unter Umständen eine postoperativ verlängerte Sedationsphase bedingen kann.

Diese Ergebnisse belegen, daß bei Übergewichtigen die Halothannarkose mit vermehrtem Risiko behaftet ist und daß in Einzelfällen mit hepatotoxischen Erscheinungen oder verlängerter Sedationsphase gerechnet werden muß. Anzumerken ist noch, daß Alter, Größe, Geschlecht oder Medikamenteneinnahme keinen Einfluß auf die Metabolisierung von Halothan ausüben.

J: Bromsulphthalein

Bromsulphthalein ist ein Pharmakon, das insbesondere früher häufig zur Diagnose von Lebererkrankungen benutzt wurde. Dabei dient seine

Eliminationsrate als Parameter der Leberfunktion. Ebenso lassen sich mit Hilfe von Bromsulphthalein Hinweise über die hepatobiliäre Physiologie gewinnen. Nach den ersten standardisierten Tests wurde eine Dosis von 5 mg/kg empfohlen. Auch bei Übergewichtigen und älteren Patienten wurde diese Dosis verwendet. Freston et al. versuchten nun festzustellen, inwieweit Gewicht und Alter die Dosierung beeinflussen (19).

Als Probanden dienten 84 Personen, die nach Alter und Gewicht in 9 Gruppen aufgeteilt wurden. Da hier ausschließlich das Gewicht von Interesse ist, wird nur darauf eingegangen. Probanden mit weniger als 80 % des Idealgewichts galten als untergewichtig, Personen mit mehr als 120 % des Idealgewichts wurden als übergewichtig klassifiziert. Jeder Proband bekam drei verschiedene Dosen Bromsulphthalein, und zwar 2,5, 5 und zuletzt 7,5 mg/kg intravenös verabreicht. Bis 45 Minuten nach Gabe einer Dosis wurden Blutproben entnommen und analysiert. Bestimmt wurde die Plasmakonzentration von Bromsulphthalein während der gesamten 45 Minuten. Außerdem wurde die Halbwertszeit sowie die 45 min-Retention in Prozent ermittelt.

In allen drei Gewichtsgruppen stieg mit der Dosis auch die 45 min-Retention an. Dosisverdreifachung verursachte bei den Übergewichtigen eine Steigerung um den Faktor 9,9, bei den Normgewichtigen um den Faktor 6,5 und bei den Untergewichtigen um den Faktor 4,4. Bei der Halbwertszeit ergab sich nicht ein so großer Unterschied zwischen den drei Gruppen. Zwar verlängerte auch sie sich mit steigender Dosis, jedoch nicht in solchem Ausmaß. Außerdem waren die Werte der Übergewichtigen bei allen drei Dosierungen nur geringfügig höher als die entsprechenden der anderen beiden Gruppen. Die 45 min-Retention betrug bei einer Dosis von 5 mg/kg bei den Übergewichtigen 8,2 %, bei den Norm- und Untergewichtigen hingegen nur 3,4 %. Werte über 5 % werden als pathologisch angesehen. Diesen Wert überstiegen 72 % der Übergewichtigen. Obwohl diese Werte auch mit wachsendem Alter wegen sinkender Leberfunktionskapazität ansteigen, ist der Einfluß des Übergewichts ungleich größer. Auch in der Aufteilung in konjugiertes und unkonjugiertes Bromsulphthalein wurden Unterschiede beobachtet. Bei den Normgewichtigen betrug der Anteil an konjugiertem Bromsulph-

thalein 59 %, bei den Übergewichtigen 80 %. Das Plasmavolumen wurde ebenfalls ermittelt und war bei allen drei Gruppen ungefähr gleich. Daraus ergibt sich aber bei den Übergewichtigen eine höhere Initialkonzentration. Alle Übergewichtigen lagen in ihrer Initialkonzentration über den geschätzten 10 ng/100 ml. Das macht den frappierendsten Unterschied zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen, nämlich die 45 min-Retention, hinfällig. Wenn man nämlich die wahre Initialkonzentration als Bezugsgröße verwendet, so erhält man für die Übergewichtigen bei einer Dosis von 5 mg/kg eine mittlere 45 min-Retention von 5 %, was genau an der normalen Toleranzgrenze liegt. Die Normgewichtigen erreichten diese Initialkonzentration jedoch erst bei einer Dosis von 7,5 mg/kg. Nach der Angleichung waren die 45 min-Retentionen der drei Gruppen nahezu gleich. Allerdings wiesen drei extrem Übergewichtige Werte von 13, 15 und 21 % auf, was aber wahrscheinlich auf Leberfunktionsstörungen infolge fettiger Infiltration zurückzuführen ist. Diese drei Probanden allein bewirken auch den recht hohen Durchschnittswert von 5 % bei den Übergewichtigen.

Es zeigt sich also, daß der einzige Unterschied zwischen Übergewichtigen einerseits sowie Norm- und Untergewichtigen andererseits in der Initialkonzentration von Bromsulphthalein liegt. Diese erklärt sich aber aus der bei ihnen applizierten höheren Menge, da die Dosis ja auf das Realgewicht bezogen wurde. Deshalb muß Bromsulphthalein bei Übergewichtigen niedriger dosiert werden. Aus den Versuchen wurde deutlich, daß bei ihnen bereits eine Dosis von 2,5 mg/kg ausreicht, um eine Initialkonzentration von 8 - 10 ng/100 ml zu erzielen.

K: Östrogene

Eine von Fishman et al. durchgeführte Untersuchung zeigt, daß bei ein und demselben Pharmakon abhängig vom Körpergewicht völlig unterschiedliche Wege der Metabolisierung beschritten werden können (20). Fishman ging der Theorie nach, daß Gewicht und Fortpflanzungsfähigkeit miteinander korrelieren.

Dazu wurden 7 Patientinnen mit Anorexia nervosa, 4 Übergewichtigen und 8 Normgewichtigen je eine bestimmte Menge 6-,7-^{3}H-Östradiol intravenös verabreicht. Während der nächsten drei Tage wurde der Urin der Probanden auf die verschiedenen Metaboliten hin untersucht.

Diese treten glucuronisiert auf. Die Resultate sind in Tab. 12 zusammengefaßt.

Tab. 12: Metaboliten des Östradiol in Prozent der Gesamtglucuronide nach Fishman et al. (20).

	Östron	Östradiol	Östriol	2-Hydroxyöstron
Pat.-Nr.	Anorexia-nervosa-Kranke			
1	7,8	5,9	12,6	32,7
2	22,2	8,4	11,8	22,9
3	12,9	3,3	8,4	18,9
4	10,9	3,6	6,1	28,6
5	14,2	4,6	12,2	35,9
6	16,1	7,4	17,4	24,8
7	16,5	8,2	19,9	20,1
$\bar{m}$	14,4	5,9	12,6	26,3
s	4,5	2,1	4,8	6,4
Pat.-Nr.	Normgewichtige			
1	14,8	10,7	37,8	6,3
2	17,1	4,3	37,1	12,1
3	18,4	7,4	15,6	14,1
4	22,4	10,5	24,2	8,2
5	11,6	5,6	33,3	7,4
6	14,9	10,6	6,5	10,6
7	16,8	3,8	8,8	21,0
8	11,6	5,2	15,5	14,6
$\bar{m}$	15,0	7,3	22,4	11,8
s	3,7	3,0	12,6	4,8
Pat.-Nr.	Übergewichtige			
1	23,0	9,0	20,0	8,3
2	22,5	16,4	26,2	4,1
3	8,8	8,4	31,0	5,5
4	8,0	6,2	36,0	1,4
$\bar{m}$	15,6	10,0	28,3	4,8
s	8,3	1,7	6,8	2,9

Die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Östrogene war in allen drei Gruppen gleich. Ein Unterschied zeigte sich nur in der Zusammensetzung der Gesamtmenge aus den verschiedenen Metaboliten. Die Umwandlung zu Östron geht in allen drei Gruppen mit 15 % des Hydrolysats noch einheitlich vor sich. Anders ist es bei Östradiol und Östriol. Hier ist die ausgeschiedene Menge bei den Übergewichtigen um 100 % höher als bei den Anorexia-nervosa-Kranken und um 40 % höher als bei den Normgewichtigen. Umgekehrt verhält es sich bei 2-Hydroxyöstron. Die Übergewichtigen erreichten hier nur 20 % der Ausscheidung der Anorexia-nervosa-Kranken und 40 % derer der Normgewichtigen.

Die Autoren vertreten die Theorie, daß diese unterschiedlichen Metabolisierungen eine Folge des unterschiedlichen Körpergewichts und nicht etwa dessen Ursache sind. Genaueren Aufschluß darüber könnte aber nur eine Versuchsserie geben, die untersucht, ob die Veränderung der Metabolitenzusammensetzung zeitlich vor oder nach einer Gewichtsänderung liegt.

Herausgefunden wurde, daß 2-Hydroxyöstron ein Antiöstrogen ist. Sein gehäuftes Auftreten bei Anorexia-nervosa-Kranken könnte deren teilweise verminderte Fortpflanzungsfähigkeit erklären.

L: Arzneimittelmetabolisierung während Gewichtsreduktion

Reidenberg et al. führten eine Studie an 6 Übergewichtigen durch, die vor, während und nach einer Gewichtsreduktion um durchschnittlich 100 % mehrfach verschiedene Medikamente erhielten, die dann auf Eliminationsrate, Halbwertszeit und Verteilungsraum kontrolliert wurden (21). Die Medikamente wurden so ausgewählt, daß verschiedene Wege der Metabolisierung beschritten wurden und so jede Metabolisierungsart auf ihre Abhängigkeit vom Körpergewicht hin untersucht werden konnte. Die Arzneimittel Antipyrin und Tolbutamid gaben Auskunft über das Ausmaß der mikrosomalen Oxidation, Sulfisoxazol und Isoniazid über das der Acetylierung, und Procain diente als Parameter der Hydrolyse durch die Plasmapseudocholinesterase.

Es zeigte sich, daß bei fast allen Medikamenten und untersuchten Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Meßergebnissen vor und nach Gewichtsreduktion auftraten. Lediglich die Eliminationsrate von Sulfisoxazol sank während der Gewichtsreduktion leicht ab. Bei detaillierter Untersuchung stellte sich jedoch heraus, daß lediglich die Urinausscheidung von Sulfisoxazol erniedrigt war, während die biologische Metabolisierungsrate unverändert blieb. Die verminderte Urinausscheidung erklärt sich jedoch aus der nach dem Fasten erniedrigten glomerulären Filtrationsrate und aus dem Abfall des Urin-pH, der die tubuläre Resorption von Sulfisoxazol begünstigt. Außerdem verringerten sich die Verteilungsräume für Tolbutamid und Antipyrin während der Gewichtsreduktion geringfügig, was aber mit dem sinkenden Blutvolumen zu erklären war.

Anschließend sollte noch die Frage beantwortet werden, ob das Körpergewicht einen Einfluß auf die Wirkung von Atropin hat. Dazu wurden die 6 übergewichtigen Probanden noch mit einer Gruppe von Normgewichtigen verglichen, indem alle eine kontinuierliche Infusion von 3,6 mg Atropin/Std. erhielten und anschließend die einzelnen Dosis-Wirkungs-Kurven errechnet wurden. Auch hier zeigten sich zwischen Übergewichtigen und Normgewichtigen keine signifikanten Unterschiede. Gewichtsreduktion bei den Übergewichtigen hatte ebenfalls keinen Einfluß auf die Dosis-Wirkungs-Kurve.

All diese Ergebnisse zeigen, daß bei den untersuchten Arzneimitteln keine nennenswerten Unterschiede zwischen Werten vor und nach Gewichtsreduktion in Wirkung, Eliminationsrate, Halbwertszeit und Verteilungsraum bestehen. Daraus aber leitet sich ab, daß bei diesen Arzneimitteln Übergewicht kein Grund ist, die Dosis zu erhöhen. Das nämlich würde das Risiko der Überdosierung mit allen möglichen Folgen beinhalten. Die Autoren räumten allerdings ein, daß, wenn man unpolarere Arzneimittel für diese Studie verwendet hätte, es im Stadium des Übergewichts vielleicht zu größeren Verteilungsräumen und längeren Halbwertszeiten trotz normaler metabolischer Clearance gekommen wäre. Diese Vermutungen mußten jedoch hypothetisch bleiben.

M: Fettgewebiges und muskuläres Übergewicht

Abschließend soll noch eine Untersuchung von Kalkhoff et al. erwähnt werden, die zeigt, daß erhöhtes Körpergewicht allein noch nicht auch einen veränderten Metabolismus beweist (22).

Als Versuchsgruppe dienten 10 Normgewichtige, 10 Männer mit fettgewebigem Übergewicht von ca. 40 % sowie 10 Männer mit 40 % hauptsächlich aus Muskeln bestehendem Übergewicht. Die Einteilung in die verschiedenen Gruppen wurde durch Messung des subkutanen Fettgewebes vorgenommen. Durchgeführt wurden der Glukosetoleranztest, der Tolbutamidtest und der Insulintoleranztest. Dabei wurden im Plasma Glukose-, Insulin- und STH-Spiegel in Intervallen bis 4 Stunden nach Beginn des Tests gemessen.

Beim oralen Glukosetoleranztest zeigte sich im Plasmaglukosespiegel während der gesamten Versuchsdauer zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der Insulinspiegel stieg bei den fettgewebig Übergewichtigen allerdings um 50 % höher an als bei den anderen beiden Gruppen und verblieb während der gesamten Meßdauer um ca. 5 µU/ml höher. Ein fast identisches Bild ergab sich beim Tolbutamidtest. Die Plasmaglukosekurven aller Probanden verliefen nahezu gleich, während der Plasmainsulinspiegel der fettig Übergewichtigen den der anderen Gruppen während der gesamten Meßdauer überstieg. Auch beim Insulintoleranztest verliefen die Plasmaglukosekurven der drei Gruppen fast gleich. Zu einem STH-Anstieg kam es nach Insulingabe bei allen drei Gruppen. Bei den fettig Übergewichtigen verlief er allerdings wesentlich flacher als bei den Normgewichtigen und den muskulär Übergewichtigen.

All diese Versuche haben gezeigt, daß sich im Gegensatz zu den fettig Übergewichtigen bei den muskulär Übergewichtigen im Vergleich mit den Normgewichtigen keine metabolischen Unterschiede ergeben. Aus diesem Grunde schlägt Kalkhoff vor, nicht nur das Idealgewicht als Kriterium zur Dosisberechnung von Arzneimitteln heranzuziehen, sondern ebenso das Ausmaß des subkutanen Fettgewebes. Dessen Bestimmung sollte am M. triceps brachii in der Mitte zwischen Acromion und Olecranon vorgenommen werden, weil die Dicke des subkutanen Fettgewebes hier am ehesten der im übrigen Körper entspricht.

III. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

All diese Untersuchungen haben belegt, daß eine Dosierung strikt nach dem Körpergewicht keineswegs immer einen therapeutisch wirksamen, dabei aber noch nicht im toxischen Bereich liegenden Arzneimittelspiegel beim Patienten gewährleistet. In vielen Fällen sind hier Überdosierungserscheinungen zu erwarten. Besonders hervorzuheben ist hierbei das Digoxin, das nicht nur besonders gefährliche und bei Dosierungsüberschreitungen frühzeitig eintretende toxische Nebenwirkungen hat, sondern sich auch am wenigsten von allen untersuchten Medikamenten im Fettgewebe anreichert. Gerade hier sind also Überdosierungserscheinungen bei Dosierung in Bezug auf das Realgewicht schon fast vorprogrammiert.

Andererseits ist aber auch bei einer auf das Idealgewicht bezogenen Dosierung nicht immer gewährleistet, daß therapeutisch wirksame Spiegel erreicht werden, wie z.B. beim Diazepam, das sich stark im Fettgewebe anreichert und deshalb bei Übergewichtigen höher dosiert werden muß als bei Normgewichtigen. Außerdem tritt bei Diazepam und anderen sehr lipophilen Arzneimitteln eine weitere Komplikationsmöglichkeit in Erscheinung, nämlich die Kumulation. Einerseits müssen diese Medikamente, um überhaupt Wirkung zu erzielen, bei Übergewichtigen sehr hoch dosiert werden, andererseits bedingt aber die starke Anreicherung im Fettgewebe, daß der Abbau der Arzneimittel nicht mit der notwendigen Zufuhr Schritt halten kann. Bei längerer Applikation kann es also auch hier zu Überdosierungserscheinungen bzw. verlängerten Einwirkungszeiten kommen.

Es wäre jedoch auch falsch, vereinfachend pauschal zu behaupten, daß lipophile Medikamente nach dem Realgewicht und hydrophile Medikamente nach dem Idealgewicht dosiert werden müssen, wie die Beispiele der Antibiotika Gentamycin, Tobramycin und Amikacin belegen. Da eine Vermehrung des Fettgewebes auch mit einer Vermehrung der extrazellulären Flüssigkeit einhergeht, muß auch diese bei Übergewicht mit in die Dosierung einbezogen werden. Daß das bei anderen hydrophilen Medikamenten nicht immer der Fall sein muß, zeigt das Beispiel des Digoxins, da hier nicht die Hydrophilie der entscheidende Faktor ist, sondern seine starke Affinität zur Skelettmuskulatur, die durch vermehrtes Fettgewebe meist unbeeinflußt bleibt.

Am Beispiel des Theophyllins, wo sogar bei ein und demselben Medikament für Aufbaudosis und Erhaltungsdosis verschiedene Dosierungsgrundlagen, nämlich für die Aufbaudosis das Realgewicht und für die Erhaltungsdosis das Idealgewicht, benötigt werden, ist auch noch einmal zu sehen, welch komplexes Problem eine korrekte Dosisberechnung darstellt.

Die bis heute übliche Dosierung nach dem Körpergewicht wird dieser Vielfalt nur unzureichend gerecht. Diese Tatsache ist vielen Ärzten bewußt, die dann dazu übergeben, Medikamente nach Erfahrungswerten zu dosieren. Ob dadurch größeres Unheil verhindert werden konnte oder gar erst verursacht wurde, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Es ist jedoch nicht zu leugnen, daß es sehr zum Wohl des Patienten wäre, wenn die pharmazeutischen Firmen dazu übergehen würden, ihre Beipackzettel nach den oben genannten Kriterien zu gestalten. Dies würde jedoch voraussetzen, daß vorher Versuche durchgeführt werden, inwieweit die Metabolisierungsparameter jedes einzelnen Medikaments vom Körpergewicht abhängen. Nachdem bis vor einigen Jahren zu diesem Thema so gut wie gar keine Veröffentlichung existierte, sind in letzter Zeit zunehmend entsprechende Untersuchungen gemacht worden, die ja bereits aufgeführt wurden. Leider ist es aber so, daß alle diese Untersuchungen von pharmakologischen Instituten und nicht von pharmazeutischen Firmen angestellt wurden. Auf die Gestaltung der Beipackzettel hatten sie bislang keinen Einfluß. Ein dazu befragter Pharmakologe mutmaßte, daß viele, vor allem die kleineren pharmazeutischen Firmen, den finanziellen Aufwand solcher Untersuchungen scheuen oder gar nicht tragen könnten. Angesichts solcher Argumente müßten vielleicht sogar Maßnahmen seitens des Gesetzgebers erwogen werden. Zumindest bei Arzneimitteln, die eine enge therapeutische Breite oder gefährliche Überdosierungserscheinungen besitzen, sollte verhindert werden, daß Patienten durch oberflächliche und fehlerhafte Dosierungsrichtlinien gefährdet werden.

Daneben muß man sich auch Gedanken darüber machen, ob es nicht Bezugsgrößen für die Dosierung gibt, die besser mit den verschiedenen Metabolisierungsparametern korrelieren als das Körpergewicht. In der Kinderheilkunde beispielsweise werden viele Medikamente nach der Körperoberfläche dosiert, weil diese am ehesten dem Verteilungsraum

entspricht. Diese Richtlinien sind allerdings für Erwachsene unbrauchbar, da bei ihnen die Gewichtskurve parallel zur Körperoberfläche verläuft, diese also auch nicht besser als das Körpergewicht zu verwenden ist.

Ein weiterer Ansatzpunkt könnte die Veterinärmedizin sein, denn die Vielzahl der verschiedenen Tierarten sollte eigentlich auch unterschiedliche Dosierungsrichtlinien bedingen, was sich vielleicht teilweise auf die Humanmedizin übertragen ließe. Leider herrscht dort noch das gleiche Dilemma wie in der Humanmedizin. Zwar gibt es unterschiedliche Dosierungsrichtlinien (eine Katze soll z.B. das 15-fache und ein Hund ca. das 7-fache der Dosis eines Menschen erhalten), diese sind aber vor allem auf die Körperoberfläche zurückzuführen (die Katze und der Hund haben im Verhältnis zum Körpergewicht eine wesentlich höhere Körperoberfläche als ein erwachsener Mensch). Außerdem gelten diese Faktoren 15 und 7 für alle Medikamente, was ja den oben aufgeführten Untersuchungen widerspricht. Hier finden sich also die gleichen ungenauen bzw. falschen Dosierungsvorschriften wie in der Humanmedizin.

Immerhin zeigen diese beiden Beispiele aber, daß es durchaus noch andere Möglichkeiten geben könnte, ein Medikament zu dosieren, wenn es bis zu deren Einführung auch noch ein weiter Weg sein dürfte. Vorerst ist also die Optimierung der Dosierung nach Körpergewicht als vordringlich anzusehen. Da dies noch ein neues junges Thema ist und erst in letzter Zeit vermehrt Veröffentlichungen dazu bekannt wurden, besteht die Hoffnung, daß in Zukunft präzise und mit den Metabolisierungsparametern gut korrelierende Dosierungsrichtlinien entwikkelt werden. Gegenwärtig sind systematische Ansätze für derartige Verbesserungen allerdings noch nicht festzustellen.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. EWY, G., GROVES, B., BALL, M., NIMMO, L., JACKSON, B., MARCUS, F.: Digoxin Metabolism in Obesity. Circul. 44, 810-814 (1971).
2. ABERNETHY, D., GREENBLATT, D., SMITH, T.: Digoxin disposition in Obesity: Clinical pharmacokinetic investigation. Am. Heart J. 102, 740-744 (1981).
3. SKETRIS, I., LESAR, T., ZASKE, D., CIPOLLE, R.: Effect of Obesity on Gentamicin Pharmacokinetics. J. Clin. Pharmacol. 21, 288-293 (1981).
4. KORSAGER, S.: Administration of Gentamicin to obese patients. Int. J. Clin. Pharm. 18, 549-553 (1980).
5. BLOUIN, R., MANN, H., GRIFFEN, W., BAUER, L., RECORD, K.: Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. Clin. Pharmacol. Therap. 26, 508-512 (1979).
6. BAUER, L., BLOUIN, R., GRIFFEN, W., RECORD, K., BELL, R.: Amikacin Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients. Am. J. Hosp. Pharm. 37, 519-522 (1980).
7. ALEXANDER JK, DENNIS EW, SMITH WG et al. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. Cardiovasc. Res. Cent. Bull. 1, 39-44 (1962-1963).
8. MOELLERING, R., KROGSTAD, D., GREENBLATT, D.: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram. Ann. Intern. Med. 94, 343-346 (1981).
9. BLOUIN, R., BAUER, L., MILLER, D., RECORD, K., GRIFFEN, W.: Vancomycin Pharmacokinetics in Normal and Morbidly Obese Subjects. Antimicrob. Ag. Chemotherap. 21, 575-580 (1982).
10. BLOUIN, R., ELGERT, J., BAUER, L.: Theophylline clearance: Effect of marked obesity. Clin. Pharmacol. Therap. 28, 619-623 (1980).
11. GAL, P., JUSKO, W., YURCHAK, A., FRANKLIN, B.: Theophylline disposition in obesity. Clin. Pharmacol. Therap. 23, 438-444 (1978
12. ABERNETHY, D., GREENBLATT, D., ALLEN, M.: Diazepam kinetics in obesity. Clin. Res. 28, 233 A (1980).
13. ABERNETHY, D., GREENBLATT, D., DIVOLL, M., HARMATZ, J., SHADER, R.: Alterations in Drug Distribution and Clearance Due to obesity. J. Pharmacol. Exp. Therap. 217, 681-685 (1981).

14. ABERNETHY, D., GREENBLATT, D., ALLEN, M.: Antipyrine kinetics in obesity. Clin. Pharmacol. Therap. 27, 243 A (1980).
15. LEE, W., KRAMER, W., GRANVILLE, G.: The Effect of Obesity on Acetaminophen Pharmacokinetics in Man. J. Clin. Pharmacol. 21, 284-287 (1981).
16. ABERNETHY, D., DIVOLL, M., GREENBLATT, D., AMEER, B.: Obesity, sex and acetaminophen disposition. Clin. Pharmacol. Therap. 31, 783-790 (1982).
17. SAMUELSON, P., MERIN, R., TAVES, D., FREEMAN, R., CALIMLIM, J., KUMAZAWA, T.: Toxicity following Methoxyflurane Anaesthesia: IV. The Role of Obesity and the Effect of LOW DOSE Anaesthesia on Fluoride Metabolism and Renal Function. Canad. Anaesth. Soc. J. 23, 465-479 (1976).
18. BENTLEY, J., VAUGHAN, R., GANDOLFI, A., CORK, R.: Halothane Biotransformation in Obese and Nonobese Patients. Anaesth. 57, 94-97 (1982).
19. FRESTON, J., ENGLERT, E.: The Influence of Age and Excessive Body Weight on the Distribution and Metabolism of Bromsulphalein. Clin. Sci. 33, 301-312 (1967).
20. FISHMAN, J., BOYAR, R., HELLMAN, L.: Influence of Body Weight on Estradiol Metabolism in Young Women. Clin. Endocrinol Metab. 41, 989-991 (1975).
21. REIDENBERG. Obesity and fasting. Clin. Pharamcol. Therap. 22, 729-733 (1982).
22. KALKHOFF, R., FERROU, C.: Metabolic Differences between Obese Overweight and Muscular Overweight Men, New Engl. J. Med. 284, 1236-1239 (1971).

Meinen besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Berger
für die Überlassung des Themas und die jederzeit erfreuliche
Zusammenarbeit.

Michael Steinmann

Lebenslauf

16.12.1958	geboren als Sohn von Walter Steinmann, Bauingenieur, und Erna Steinmann, geb. Zirkel.
1965 - 1968	Besuch der Heinrich-Schmitz-Grundschule in Ratingen-Lintorf.
1968 - 1977	Besuch des Theodor-Heuss-Gymnasiums in Ratingen.
1977 - 1984	Medizinstudium an der Universität Düsseldorf mit Abschluß im Mai 1984.